

VU Research Portal

Towards a better description of cardiovascular function in pulmonary hypertension

Kind, T.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kind, T. (2012). *Towards a better description of cardiovascular function in pulmonary hypertension: modeling and clinical practice*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

DEZE NEDERLANDSE SAMENVATTING geeft een overzicht van dit proefschrift met als titel “Op weg naar een betere beschrijving van de cardiovasculaire functie bij pulmonale hypertensie: modelvorming en toepassingen in de klinische praktijk”.

Pulmonale hypertensie is een progressieve en levensbedreigende longziekte die wordt gekenmerkt door een verhoogde bloeddruk in de vaten van de longen. Dit is het gevolg van het vernauwen en verstijven van de bloedvaten. Door deze verhoogde druk moet de rechterhartkamer meer arbeid leveren om het bloed door de longen te pompen. Het hart past zich aan deze situatie aan door meer spiermassa te ontwikkelen en het volume van de hartkamer te vergroten. Dit aanpassingsproces kan echter niet oneindig lang doorgaan. Uiteindelijk leidt dit tot het onvermogen van de rechterhartkamer om voldoende bloedstroom door de longen te bewerkstelligen. In deze situatie is er sprake van een falende rechterhartkamer. Het verloop van de ziekte verschilt van patiënt tot patiënt, maar de slechtste prognose wordt over het algemeen gezien bij patiënten met de hoogste mate van disfunctie van de rechterhartkamer. Hoewel de oorzaak van pulmonale hypertensie in de longvaten ligt, is het zoals blijkt uit bovenstaande, ook een ziekte van het hart. Het is daarom belangrijk om inzicht in de functie van zowel de longen als het hart te hebben.

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. Het eerste deel is met name gericht op de (klinische) evaluatie van functiematen van de rechterhartkamer van patiënten met pulmonale hypertensie. Hiervoor bepalen we de geometrische vormveranderingen van de het hart tijdens een hartslag en passen we wiskundige modellen toe om de functie van het hart te beschrijven. Het tweede deel richt zich met name op de toepassing van wiskundige modellen voor de (klinische) evaluatie van de functie van het longvaatbed.

Deel 1

Verkorting rechterhartkamer in pulmonale hypertensie

Een algemeen geaccepteerde klinische maat voor de pompfunctie van de rechterhartkamer is de ejectiefractie. Dit is de fractie bloed die het hart tijdens een hartslag uitpompt ten opzichte van de hoeveelheid bloed dat zich in het hart bevond aan het begin van die hartslag. Een hoge waarde van de ejectiefractie betekent dat het hart het bloed efficiënt rondpompt. Nadelen van deze maat zijn de geometrische aannames om het hartvolume te meten, de gevoeligheid voor interpretatieverschillen tussen waarnemers en de tijdrovende meting zelf. Een veel toegepast alternatief voor de ejectiefractie is de bepaling van de verkorting van de *lange as* van de rechterhartkamer tijdens een hartslag (ofwel verkorting in de lengterichting). Deze van oorsprong echocardiografische maat heeft zijn klinische nut bewezen en is relatief gemakkelijk te bepalen, omdat er enkel naar de beweging van het hart in één richting wordt gekeken. Er is echter weinig onderzoek verricht naar de verkorting van de *korte as* tijdens een hartslag. Dit is de verplaatsing van de vrije kamer-

wand en het tussenschot van de linker- en rechterhartkamer, ofwel verkorting in de breedterichting. Vanwege de specifieke vorm van de rechterhartkamer is juist deze component erg belangrijk voor het effectief rondpompen van bloed. Bij pulmonale hypertensiepatiënten is deze verkorting mogelijk een goede maat voor de verminderde pompfunctie van de rechterhartkamer. In **hoofdstuk 2** hebben we met behulp van “magnetic resonance imaging” (MRI)-metingen de verkortingen van de *lange as* en *korte as* van de rechterhartkamer tijdens een hartslag gemeten in een groep pulmonale hypertensiepatiënten en controlepersonen. Tevens hebben we van alle deelnemers de ejectiefractie bepaald. We tonen aan dat bij de pulmonale hypertensiepatiënten de verkortingen van de korte as sterk zijn afgenomen in vergelijking met de controlepersonen. Deze afname is groter dan voor de *langeas*verkortingen. Verder blijkt dat de verkorting van de *korte as* sterker gerelateerd is aan ejectiefractie dan de verkorting van de *lange as*. De verkorting van de *korte as* is daarom mogelijk een betere voorspeller van de pompfunctie van de rechterhartkamer in pulmonale hypertensiepatiënten dan die van de *lange as* zoals tot nu toe meestal gebruikt.

Deze bevindingen hebben geleid tot de studie in **hoofdstuk 3**. In deze studie bestuderen we de progressie van de verkortingen van beide assen in een groep pulmonale hypertensiepatiënten die we over de tijd hebben gevolgd. De MRI-metingen zijn verricht op het moment van diagnose en één jaar later. Patiënten zijn ingedeeld op basis van overleving: de groep patiënten met een overleving van meer dan vier jaar na de tweede meting en de groep patiënten met een kortere overlevingsduur. In de groep patiënten met een overleving korter dan vier jaar blijken de verkortingen van beide assen tijdens een hartslag op het moment van diagnose significant kleiner dan bij patiënten met langere overleving. Na één jaar follow-up blijkt met name de verkorting van de *korte as* verder afgenomen te zijn als gevolg van de toename van de tegengestelde beweging van het tussenschot naar de linkerhartkamer. Klinisch zijn de verslechtering van beide asverkortingen tijdens follow-up en de toename van de tegengestelde beweging van het tussenschot zeer ongunstige prognostische factoren.

Interactie tussen de rechterhartkamer en het vaatbed

In **hoofdstuk 4** bestuderen we de interactie tussen de pompfunctie van de rechterhartkamer en de weerstand die het bloed ondervindt in het longvaatbed. De pompfunctie is hierbij gekwantificeerd door middel van de ejectiefractie. Het is bekend dat er een verbetering in pompfunctie optreedt bij pulmonale hypertensiepatiënten die een longtransplantatie ondergaan, omdat daarmee de vaatweerstand normaliseert. Het blijft echter de vraag of de pompfunctie ook kan verbeteren na een kleinere verbetering in de vaatweerstand, zoals die wordt bewerkstelligd met de huidige medicamenteuze behandelingen. We hebben daarom gekeken naar de veranderingen in vaatweerstand en ejectiefractie in

relatie tot de prognose van pulmonale hypertensie-patiënten onder therapie. De resultaten tonen bij tweederde van de patiënten een verbetering in vaatweerstand aan. Ondanks deze verbetering blijkt de ejectiefractie bij een kwart van deze patiënten verslechterd. Deze verslechtering is sterk geassocieerd met een slechtere overleving.

Tijdvariërende elastantie

In de voorgaande studies wordt gebruik gemaakt van geometrische functiematen voor de rechterhartkamer. Dit betekent dat de maten gerelateerd zijn aan veranderingen in vorm en afmetingen van de rechterhartkamer. Hoewel uit de voorgaande studies is gebleken dat geometrische maten belangrijke informatie verschaffen over de functionele toestand van de rechterhartkamer en over de prognose van een individuele pulmonale hypertensie-patiënt, geven ze niet per definitie informatie over de intrinsieke toestand van het hart. Dit komt omdat geometrische maten per definitie afhankelijk zijn van de zogenaamde ladingsdruk van het hart. De ladingsdruk bestaat uit twee componenten: de vullingsdruk – de druk waarmee het hart gevuld wordt – en de ejectiedruk – de druk waarmee het hart het bloed wegpompt. De ladingsdruk is het gevolg van de interactie tussen hart en longvaten en is dus geen eigenschap van het hart. Een pompfunctiemaat die onafhankelijk is van de ladingsdruk geeft enkel informatie over intrinsieke harteigenschappen. Een dergelijke maat kan zeer bruikbaar zijn om het effect van therapeutische interventies op de hartspier rechterkamer te bestuderen en in de tijd te volgen. De tijdvariërende elastantie is een voorbeeld van een maat die in de literatuur bekend staat als een ladingsonafhankelijke maat van de pompfunctie. Deze maat definieert de stijfheid van de hartkamer over een complete hartcyclus als functie van de tijd en verschaft informatie over de kracht die het hart in potentie kan opwekken. In **hoofdstuk 5** laten we echter zien dat de ladingsdruk wel degelijk enige invloed heeft op de elastantie. We tonen aan dat de tijdsduur tot het bereiken van de maximale elastantie toeneemt bij hogere ladingsdrukken. Om voor deze ladingsafhankelijkheid te compenseren hebben we het tijdsverloop van alle hartcycli genormaliseerd ten opzichte van verschillende cardiale fases, waaronder de vullingsfase en de pompfase. Met deze normalisatie hebben we een betere schatting verkregen van de elastantie, die minder afhankelijk is van de lading en daarmee een betrouwbaardere beschrijving van de pompfunctie geeft.

De maximale elastantie is een zeer belangrijke waarde, die wordt weergegeven in de tijdvariërende elastantiecure. Deze waarde is ongeveer gelijk aan de waarde van de elastantie aan het einde van pompfase. De maximale elastantie geeft informatie over de hoeveelheid bloed die het hart kan uitpompen bij een gegeven kamerdruk. De bepaling hiervan wordt in de klinische praktijk bemoeilijkt door de noodzaak van voor de patiënt belastende interventies. In **hoofdstuk 6** worden daarom alternatieve methodes onderzocht om de maximale elastantie te schatten zonder dat deze interventies nodig zijn. Alle bestu-

deerde methodes zijn gebaseerd op het schatten van de (theoretische) maximale druk die het hart zou kunnen genereren als het geen bloed zou uitpompen. Door gebruik te maken van deze geschatte druk, de hoeveelheid bloed die het hart in een normale slag uitpompst en de maximale druk in hartkamer tijdens een normale slag, kan vervolgens de maximale elastantie worden berekend. Verschillende wiskundige modellen waarmee het theoretische drukverloop van een niet-pompende rechterhartkamer kan worden gesimuleerd, worden vergeleken. Deze modellen zijn echter ontwikkeld voor gezonde linkerhartkamers en er worden bepaalde aannames gedaan die niet overeenkomen met de fysiologie van het hart. We hebben daarom een nieuwe methode ontwikkeld. Hiervoor hebben we experimenten gedaan met ratten met en zonder pulmonale hypertensie, waarbij we het werkelijke drukverloop van een niet-pompende slag hebben gemeten door de longslagader af te klemmen. Dit drukverloop hebben we als model gebruikt om op basis van drukmetingen tijdens een normale slag een schatting te maken van de maximale druk in een niet-pompende slag. Met onze methode verkregen we goede schattingen van deze maximale druk in het hart van ratten onder fysiologische en pathofysiologische condities. Hiermee kan een schatting worden gemaakt van de maximale elastantie als intrinsiek kenmerk van de pompfunctie van de rechterhartkamer. Deze methode lijkt veelbelovend voor klinische toepassing in pulmonale hypertensie-patiënten. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of de methode inderdaad bruikbaar is.

Deel 2

Modelvorming van het longvaatbed

In hoofdstuk 7 wordt gebruik gemaakt van een wiskundig model om bepaalde eigenschappen van het hart en de long-circulatie te verklaren. Voor dit model hebben we gebruikt gemaakt van een model van het hart op basis van tijdvariërende elastantie en van het zogenaamde windketelmodel, om het longvaatbed na te bootsen. Het windketelmodel is afgeleid van een systeem dat vroeger in brandweerpompen werd gebruikt. Deze pompen bestaan uit een weerstand en een luchtreservoir en hebben als doel om pulsaties in de pompstraal te dempen en voor een constante waterstraal te zorgen. In de literatuur is gevonden dat er zeer sterke proportionele relaties bestaan tussen de maximale (systolische) en minimale (diastolische) druk en de gemiddelde druk in de longslagader. Deze opmerkelijk sterke verbanden zijn gevonden bij zowel gezonde personen als bij pulmonale hypertensie-patiënten en lijken een uniek kenmerk van de long-circulatie te zijn, omdat ze niet in de systemische circulatie worden waargenomen. Wij hebben de hypothese opgesteld dat deze relaties mogelijk het gevolg zijn van een ander opmerkelijk verband: in de long-circulatie blijkt de weerstand die het bloed ondervindt omgekeerd evenredig te zijn met de compliantie, een maat die de elasticiteit van het vaatbed in de

longen beschrijft. Bij vermenigvuldiging van deze parameters blijkt de uitkomst bij benadering constant te zijn. Met het hart-long-model laten we zien dat het verband tussen weerstand en compliantie het onderliggende mechanisme is voor de proportionele relaties van de longdrukken. Het hart lijkt geen invloed te hebben op deze relaties, met uitzondering van een heel klein effect van de hartslag. De uitkomsten zijn van fysiologisch belang, omdat hiermee mogelijk andere eigenschappen van de longen kunnen worden verklaard en daarmee onze kennis van de longen kan worden vergroot.

In **hoofdstuk 8** wordt verder ingegaan op de wiskundige bepaling van windketelparameters in het windketelmodel. Er bestaan verschillende windketelmodellen met een verschillend aantal parameters. In deze studie hebben we modellen beschouwd met drie en vier windketelparameters en onderzocht in hoeverre deze parameters nauwkeurig geschat kunnen worden. Hiervoor hebben we een nieuwe wiskundige methode ontwikkeld en hebben we deze toegepast op gesimuleerde data die een realistische weergave van de werkelijkheid geven. De resultaten laten zien dat het model met vier parameters nauwelijks realistischer is dan het model met drie parameters en dat de parameters bovendien minder nauwkeurig kunnen worden geschat. Voor praktische toepassingen lijkt het model met drie parameters daarom de voorkeur te hebben.

Pulmonale bloedperfusie

De uitgebreide mogelijkheden van MRI om de anatomie en de functie van de rechterhartkamer te bestuderen zijn algemeen erkend. Minder bekend zijn de toepassingsmogelijkheden van MRI om de anatomie en functie van het longvaatbed te bestuderen. De conventionele methode om de longvaten te visualiseren is contrast-angiografie; dit is een voor de patiënt belastende techniek (invasief) op basis van röntgenstraling. Met deze techniek is het echter niet mogelijk om de doorbloeding (perfusie) te meten van de kleinste bloedvaatjes van de longen. Perfusie is een belangrijke functionele parameter van de longen, omdat het de zuurstofuitwisseling bepaalt. Kennis van de perfusie kan dus van groot klinisch belang zijn. Met perfusie-MRI is het mogelijk om op een niet-invasieve manier zowel de longvaten als de perfusie te visualiseren met een relatief niet-toxische contrastvloeistof en zonder röntgenstraling. De studie beschreven in **hoofdstuk 9** heeft absolute kwantificatie van perfusie als doel. In dit hoofdstuk beschouwen we verschillende wiskundige methodes die het effect van onnauwkeurigheden in MRI-metingen op berekende bloedperfusie minimaliseren. Alle methodes zijn getest op simulatiedata die een realistische weergave van de praktijk vormen. Aan deze data hebben we ruis toegevoegd om de robuustheid van de methodes te testen. Op basis van berekende bloedperfusiewaarden concludeerden we dat met name de gecombineerde B-splines en Tikhonov-regularisatiemethode veelbelovend is voor toepassing op experimentele data.

In **hoofdstuk 10** passen we dezelfde technieken toe op data die we verkregen met MRI-perfusiemetingen in gezonde vrijwilligers en in patiënten met verschillende longziekten, waaronder pulmonale hypertensie. Bij perfusiemetingen treden vertragingen op tussen het inspuiten van contrastvloeistof en de aankomst van de contrastvloeistof in de longen. Deze tijdvertragingen leiden tot een onderschatting van de bloedperfusie. In deze studie corrigeren we voor deze vertraging en onderzoeken we het effect op de schattingen van de perfusie. Resultaten laten zien dat het niet corrigeren voor de vertragingen resulteert in een onderschatting tot 50% van de perfusie. We concluderen dat de B-splines en Tikhonov-regularisatie op de experimentele data een robuuste methode is om de perfusie te schatten. De klinische relevantie moet worden uitgewezen in toekomstige studies in verschillende patiëntgroepen.

